AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK
ZU ROSTOCK
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. HANS CURSCHMANN)

ZUR KENNTNIS DER HAEMORRHAGISCHEN DIATHESEN

INSBESONDERE DER ATYPISCHEN FÄLLE

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

LISELOTTE LÜDERS
GEB. KIRSCH

ROSTOCK
CARL HINSTORFFS HOFBUCHDRUCKEREI
1931

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEM VATER ZUGEEIGNET

Unter der Bezeichnung „haemorrhagische Diathese“ verstehen wir eine dauernd oder nur zeitweilig bestehende Neigung zu Blutungen auf innere und äußere Oberflächen oder ins Gewebe, die sowohl durch Traumen, wie Stoß, Stich, Schnitt ausgelöst werden, wie auch spontan, d. h. ohne äußere Veranlassung, auftreten können. Es besteht diese Neigung zu Blutungen bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen, die bisher unter dem Sammelnamen der „haemorrhagischen Diathesen“ zusammengefaßt wurden.

Das Auftreten von Blutungen bildet aber kein einheitliches Charakteristikum dieser Formen. Sie ist nur für einen Teil spezifisch, indem es hier die Manifestation eben der Diathese bildet. Für einen anderen Teil dieser Gruppe ist die Blutung nur ein Symptom unter anderen, wenn auch vielleicht das auffälligste unter ihnen. Diese Formen werden — pathogenetisch betrachtet — gewiß mit Unrecht in das Kapitel „Haemorrhagische Diathesen“ gerechnet.

So sehen wir beim Skorbut und der ihm wesensgleichen Möller-Barlow'schen Erkrankung eine Vielheit von Haut- und Schleimhautblutungen spontan auftreten. Die zunehmende Kenntnis der für die Ernährung so wichtigen Vitamine schafft eine neue Gruppe von Erkrankungen, die auf ein Fehlen eben dieser Vitamine zurückzuführen sind: die Avitaminosen. Wir wissen heute, daß auch der Skorbut und die Möller-Barlowsche Erkrankung in die Gruppe der Avitaminosen einzureihen sind. Verantwortlich für ihr Entstehen ist der Mangel an dem antiskorbutischen Vitamin C, der zu einer Minderwertigkeit der Stützgewebe, insbesondere des Knochens und der Kittsubstanzen des Endothelrohres, führt. Aus dem letzteren ergibt sich dann die Neigung zu Blutungen, die bisher dazu führte, diese beiden Erkrankungen zu den haemorrhagischen Diathesen zu rechnen. Ihre Darstellung möchten wir daher in die oben erwähnte Gruppe der Avitaminosen verweisen.

Ferner muß in diesem Zusammenhang auch die als „Bluterkrankheit“ benannte Haemophilie von den nun noch

übrig bleibenden haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne abgegrenzt werden. Es handelt sich hier um eine Konstitutionsanomalie, deren Hauptmerkmal die Erblichkeit ist und als dessen Wesen eine für den Blutgerinnungsvorgang unzureichende chemische Zusammensetzung des Blutes angesehen wird. Auf sie soll hier ebenfalls nicht näher eingegangen werden.

Es soll aber noch hingewiesen werden auf jene große Menge von Erkrankungen, bei denen die Haemorrhagien — wie beim Skorbut und der Möller-Barlow'schen Erkrankung — als ein, wenn auch nicht konstantes, Symptom unter anderen imponiert. Ihre Aetiologie ist eine sehr verschiedenartige. Einmal sind es infektiöse Ursachen wie bei Sepsis, Typhus, Pocken, Meningitis; sodann sind es toxische Einflüsse, wie es das Bild der Benzolvergiftung zeigt. Auch die essentiellen Blutkrankheiten, wie die Leukaemien, Anaemia perniciosa, Chlorose, sowie cholaemische und uraemische Zustände lassen das Symptom der Blutungsneigung in Haut und Schleimhäuten erkennen, das hier also als sekundär aufgefaßt werden muß.

Nach Abgrenzung dieser 3 Formen — der avitaminotischen Form, der Haemophilie und der sekundären symptomatischen Formen — bleiben die haemorrhagischen Diathesen „im engeren Sinne": die essentielle Thrombopenie und die Purpuraerkrankungen, von denen hier die Rede sein soll.

Werlhof brachte ums Jahr 1740 die Schilderung eines Krankheitsbildes, die hier zum Teil wiedergegeben werden soll.

„Ein erwachsenes kräftiges Mädchen bekam ohne vorhergegangene ersichtliche Ursachen neulich gegen die Zeit der Menstruation plötzlich ungeheures Nasenbluten. Es floß helles, aber übelriechendes Blut zugleich mit blutigem Speichel von dickem, sehr schwarzem Blut. Dazu kamen zugleich am Hals und an den Armen Flecken, teils schwarz, teils veilchenblau oder purpurrot, wie man sie oft bei malignen Blattern sieht .... Die Flecken nahmen täglich mehr eine rötliche, dann eine blasse Farbe an und verschwanden am 7. Tage, an dem auch der Puls seine natürliche Bewegungsweise wiedergefunden hatte. Die Kräfte stellten sich ungefähr in gleichem Schritt mit der Gesundheit wieder her, wenn auch die Menstruation nicht zur regelmäßigen Zeit kam."

Er gab dieser Erkrankung den Namen Morbus makulosus haemorrhagicus, „Blutfleckenkrankheit". Ein Jahrhundert später berichtet Schoenlein, daß es eine andere „Blutfleckenkrankheit" gebe, die mit dem Morbus Werlhofii nicht identisch sei. Im Vordergrund dieses Krankheitsbildes ständen nicht die Schleimhautblutungen, sondern vielmehr Blutungen in die Gelenke, die mit Schmerzhaftigkeit und Schwellung einhergingen. Litten betont aber, daß diese Zweiteilung in Morbus Werlhofii und Morbus Schoenlein zu Unrecht bestände; er will hier keine essentiellen, sondern nur graduelle Unterschiede sehen. Er stützt sich dabei auf eine Veröffentlichung von Scheby-Buch, in der 9 Fälle beschrieben werden, bei denen neben Haut- und Gelenkblutungen auch Blutungen der Harnwege und der Darmschleimhaut auftreten. Das letztere — die blutigen Darmentleerungen — wird auch zur gleichen Zeit von Henoch als zu einem Krankheitsbild gehörig beschrieben, das sich außerdem noch durch andere intestinale Symptome (galliges Erbrechen, Darmkoliken) wie durch Hautblutungen auszeichnet und für das er den Namen Purpura abdominalis reserviert haben will.

Es sei bereits hier bemerkt, was für die gesamte ältere Literatur gilt: daß das Fehlen der damals noch unbekannten Funktionsprüfungen der Bluter und der Blut- und Thrombozytenmorphologie eigentlich die gesamte alte Nosologie der haemorrhagischen Diathesen mit einiger Skepsis zu betrachten Veranlassung gibt. Um zu exemplifizieren: wer sagt uns, wieviel Thrombopenien und acute Leukaemien sich unter den Fällen von Schoenlein und Henoch befunden haben?!

Einen wesentlichen Fortschritt nahm die Kenntnis der haemorrhagischen Diathesen mit der Entdeckung des Mangels an Blutplättchen bei einigen Fällen von haemorrhagischer Diathese.

Schon 1881 entdeckte Brohm bei zwei Fällen von Morbus Werlhof den Mangel an Plättchen im Blut und unabhängig von ihm wies auch Denys sechs Jahre später darauf hin, indem er hier eine Handhabe für das Verständnis des Morbus Werlhof gefunden zu haben glaubte. Es ist immerhin verwunderlich, daß erst viele Jahre später diese Tatsache voll ausgewertet wurde. Es ist vor allem das Verdienst Dukes und E. Franks, auf sie erneut hingewiesen zu haben. Letzterer prägte an Hand seiner

Feststellungen über den Plättchenstatus im Blut beim Morbus Werlhof für denselben den Namen „essentielle Thrombopenie", hiermit das Wesen der Erkrankung kennzeichnend. Der Name „Purpura", der bisher auch auf die essentielle Thrombopenie angewandt wurde, bleibt nunmehr auf die beiden anderen von Schoenlein und Henoch beschriebenen Formen beschränkt[1]). Hiermit ist ein gewisser Dualismus begründet, dem die meisten Autoren in ihrer Darstellung folgen. Andere, wie Naegeli z. B., führen die verschiedenen Formen nebeneinander auf, ohne den Versuch zu unternehmen, sie in ein Schema zu bringen. Natürlich sind im klinischen Bild der einzelnen Formen noch Abweichungen vorhanden und schließlich gibt es auch Formen, die sich weder in die eine, noch in die andere Gruppe einreihen lassen. Von ihnen soll später die Rede sein.

Im folgenden wollen wir uns im wesentlichen an die Einteilung E. Franks und Glanzmanns halten, und unterscheiden unter den haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne

1. die essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhof) einschließlich die Thrombasthenie (Glanzmann) und
2. die eigentlichen Purpura-Erkrankungen (Schoenlein, Henoch, Kapillartoxikose nach Frank, anaphylaktoide Form nach Glanzmann).

Die essentielle Thrombopenie besitzt klinisch gewisse Ähnlichkeiten mit der Haemophilie, insbesondere insofern, als sie oft eine von früher Jugend an bestehende, also „konstitutionelle" Diathese darstellt. Bezüglich der Blutungen unterscheidet sie sich jedoch von dieser darin, daß nicht nur Traumen, die mit einer gewissen Gefäßkontusion einhergehen — ein kleiner Schnitt, eine Zahnextraktion — von

---

1) Von einigen wird auch für den Morbus Werlhof der Name Purpura angewandt, doch scheint uns für die bei Morbus Werlhof auftretenden Hautblutungen die Bezeichnung „Blutflecken" besser zu sein. Auch Werlhof spricht von „Blutfleckenkrankheit", indem er mit dem scharfen Blick des alten Klinikers die hier vorhandenen Eruptionen als von den bei den eigentlichen Purpuraerkrankungen durchaus wesensverschieden abgrenzte.

starken Blutungen gefolgt sind, sondern daß auch stumpfe Traumen diese auslösen können, ja, daß es — was bei der Haemophilie selten ist — spontan zu ganz gewaltigen Extravasaten kommen kann. Es besteht also bei der essentiellen Thrombopenie die Neigung, eine jegliche Blutung, ob spontan oder traumatisch entstanden, sowohl in Bezug auf ihre zeitliche Dauer, wie auch auf ihre örtliche Ausdehnung in ihrer Intensität zu steigern. Sie befällt nach der Literatur weibliche Individuen ebenso häufig wie männliche; nach den Erfahrungen Hans Curschmann's und der Rostocker Klinik überwiegen aber Frauen bei weitem. Sie tritt im allgemeinen nicht erblich auf; hierauf wird später noch eingegangen werden.

Die Blutungen imponieren als reine unkomplizierte Blutungen, die entzündliche Kennzeichen vermissen lassen. Am häufigsten erfolgen sie in das subkutane Gewebe der Haut, sodann in die Schleimhäute, bevorzugt sind hier die Schleimhaut der Mundhöhle und der Nase, wogegen Blutungen in die Schleimhaut des Magen-Darmtraktus, Haematurie, sowie Lungenblutungen seltener beobachtet werden. Bei Frauen stehen im Vordergrunde die auffallend starken und lange anhaltenden Menstruationsblutungen. Spontan treten nach leichten Traumen, wie sie auch der zu diagnostischen Zwecken unternommene Reibe- und Klopfversuch darstellen, ausgedehnte Blutextravasate auf. Wichtig ist der Ausfall des Stauungsversuches nach Rumpel-Leede: auch in Zeiten, in denen keine Blutungen vorhanden sind, ist er stark positiv. Ferner ist die Blutungszeit, die durch Einstich mit der Franckeschen Nadel in das Ohrläppchen und folgendes rhythmisches Absaugen des austretenden Bluttropfens gemessen wird, stark verlängert. Wir finden Angaben, wo noch nach Stunden kein Stillstand der Blutung eingetreten war. Die Gerinnung in vitro verläuft in den ersten beiden Phasen der Gerinnung, der Bildung des ersten Fibrinfadens bis zur vollkommenen Koagulation, normal; dies wird als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Haemophilie angeführt. Doch ist die dritte Phase, die Retraktion des Blutkuchens, in der Weise gestört, daß sich der Blutkuchen entweder sehr unvollständig, verzögert oder gar nicht retrahiert. Die Beteiligung der Milz ist inkonstant, in den meisten Fällen ist sie vergrößert. Fieber gehört nicht zum Bilde der essen-

tiellen Thrombopenie, kommt aber bei schweren Exacerbationen des Leidens nicht allzu selten vor.

Wichtig ist das Blutbild, das vor allem eine starke Verminderung der Thrombozyten zeigt. Unter Verminderung werden erst Zahlen von etwa 35 000 im cmm abwärts verstanden. Bezüglich der morphologischen Beschaffenheit der Plättchen zeigen diese hin und wieder Abweichungen von der Norm: es zeigen sich Riesenplättchen, die, wenn die Azurgranula im Innern besonders dicht zusammengestellt sind, Lymphozyten ähneln, sowie bisweilen Plättchenschwänze.

Der Verlauf der essentiellen Thrombopenie ist ein verschiedener. Nach Frank unterscheiden wir zwei Formen: einmal die intermittierende, d. h. die akute oder akutrezidivierende Form, wobei meist das Auftreten und Verschwinden von Blutungen mit dem Mangel bzw. dem Wiedererscheinen der Plättchen synchron geht. Weitaus häufiger ist die kontinuierliche Form, bei der eine dauernde Thrombopenie im Blute besteht. Die Diathese kann hier einmal eine „schweigsame" sein, d. h. sie kann wohl durch stumpfe Traumen, durch Bestimmung der Blutungszeit sowie durch Auslösen des Rumpel-Leede'schen Phänomens zum Sprechen gebracht werden; oder aber es besteht eine dauernde Neigung zu Nasenbluten, zu blauen „Flecken", starken Menorrhagien usw.

Erwähnt sei hier noch, daß Frank zu der thrombopenischen Form der haemorrhagischen Diathesen eine von ihm als Aleukia haemorrhagica oder maligne Thrombopenie, von anderen als aplastische Anaemie bezeichnete Erkrankung zählt. Doch ist ihre Zugehörigkeit zu dem Begriff der essentiellen Thrombopenie umstritten, und es sei an dieser Stelle auf sie nicht eingegangen.

Bezüglich der Pathogenese sei hier nur erwähnt, daß sich zwei Theorien gegenüberstehen, die über den Plättchenmangel im Blut Aufklärung zu geben versuchen. Einmal soll es sich handeln um eine Insuffizienz oder eine Verminderung der Megakaryozyten des Knochenmarks, die als Mutterzellen der Plättchen angesehen werden (Frank). Andererseits nimmt Kaznelson einen vermehrten Untergang von Thrombozyten in der Milz an, wofür die Erfolge der Milzexstirpationen bei der essentiellen Thrombopenie zu sprechen scheinen.

Zusammenfassend sei gesagt, daß die Thrombopenie im Blut die wesentlichste Handhabe für die Abgrenzung und Erkenntnis des Morbus Werlhof bildet und als ihr hervorstechendstes und charakteristischstes Merkmal anzusehen ist. Durch sie erklärt sich zwanglos die dieser Erkrankung eigentümliche schwere Stillbarkeit von durch Traumen entstandenen Blutungen. Was das spontane Auftreten von Blutflecken anbetrifft, so setzt dieser Vorgang eine gewisse Schädigung bzw. abnorme Lädierbarkeit der Gefäßwand voraus. Wir wissen, daß weitgehende Stauung vielleicht durch den mangelnden Abtransport von Stoffwechselprodukten (z. B. Histamin), die geeignet sind, eine Durchlässigkeit der Wand herbeizuführen, zu Blutaustritten aus der Gefäßbahn führt, daß aber die Austrittsstelle normalerweise durch einen Plättchenwall verklebt und versperrt wird. Daß es darum bei einem Mangel an Plättchen überall da, wo solche Zustände bestehen, zu einem Blutaustritt kommen kann, ist wohl einzusehen. Wir brauchen darum für das Zustandekommen solcher Spontanblutungen nicht noch eine chemisch-toxische Schädigung der Gefäßwand zu fordern. Sie kann ein akzidenteller Faktor sein, der nicht vorhanden sein braucht und es auch in vielen Fällen nicht ist.

Anders liegen die Verhältnisse bei den unter dem Namen Purpura zusammengefaßten Erkrankungen. Während bei der essentiellen Thrombopenie der im Blut vorhandene Plättchenmangel für das Zustandekommen der Diathese verantwortlich zu machen ist, handelt es sich bei der Purpura um eine universelle Schädigung der Gefäßwand, die Veranlassung zu dem spontanen Aufschießen multipler Haemorrhagien wird. Bei der essentiellen Thrombopenie stand im Vordergrund die durch den Plättchenmangel bedingte reine unkomplizierte Blutung; bei der Purpura wird das Bild noch durch andere Symptome vervollständigt, die an eine infektiöse Ursache denken lassen, weshalb auch von Frank für diese Form der Name Kapillartoxikose in Vorschlag gebracht worden ist.

Das Allgemeinbefinden ist in wechselndem Grade gestört. Fieber ist oft vorhanden und zeigt remittierenden Charakter. Die Hautblutungen, die sich besonders in der Umgebung der Haarfollikel zeigen, tragen primär den Charakter eines Exanthems, das entzündliche Merkmale zeigt und

erst sekundär haemorrhagische Form annimmt, so daß man die Purpura besser als eine exsudative Diathese mit haemorhagischen Charakter bezeichnen könnte. — Die Gelenke sind häufig befallen, so daß unter dem Bild einer rheumatischen Erkrankung Schmerzen in den Gelenken, Schwellungen in der Umgebung und Ergüsse in das Gelenk, die häufig rein serös sind, entstehen. Auch Oedeme der Füße, des Gesichts und der Hände wurden beobachtet. In einigen Fällen kommen Blutungen der Schleimhäute des Magen-Darmtraktus vor, die dann von starken intestinalen Symptomen, wie heftige Koliken, Obstipation und Diarrhoen, sowie Erbrechen begleitet sind.

Hinter all diesen Symptomen tritt das für die essentielle Thrombopenie so wesentliche Merkmal der abundanten, schwer stillbaren Blutungen stark zurück. Das Blutbild ist normal; nur in schweren Fällen wurde eine neutrophile Leukozytose und Schwund der Eosinophilen beobachtet. Normal verhalten sich auch die Blutungszeit und die Gerinnung in vitro. Der Stauungsversuch erweist sich als negativ.

Nach dem klinischen Bild teilt man die Purpura-Erkrankungen in verschiedene Formen ein. Man spricht von Purpura simplex bei den leichten Fällen, die mit geringer Störung des Allgemeinbefindens und nur mit Hautblutungen einhergehen. Das von Henoch zuerst beschriebene Bild der Purpura abdominalis zeigt das Überwiegen der intestinalen Symptome, während die vorwiegend mit Gelenkaffektionen einhergehende Form der nach Schoenlein benannten Purpura oder Peliosis rheumatica entsprechen würde. Weiter hat Henoch noch eine unter dem Namen Purpura fulminans bekannte Form als besonderen Typus dieser Gruppe hingestellt. Das äußerst seltene Leiden führt in wenigen Tagen unter schweren Allgemeinerscheinungen und ausgedehnten Blutungen in das Unterhautzellgewebe zum Tode. In einigen dieser Fälle wurde eine Verminderung der Thrombozyten im Blut gefunden, so daß Frank die Möglichkeit erwägt, daß es sich bei der Purpura fulminans um ein Zusammentreffen von Thrombopenie und Kapillartoxikose handele. Andere Fälle wieder erinnern an das Bild der „Purpura bei septischen Erkrankungen“ (besonders der Meningokokkensepsis). Es liegt die Vermutung nahe, daß die Purpura fulminans kein einheitliches Bild dar-

stellt, und daß ein Teil dieser Fälle überhaupt zu den eingangs erwähnten symptomatischen haemorrhagischen Diathesen, vor allem bei acuter Leukaemie oder Sepsis, zu rechnen ist. Endlich sei noch der Peliosis senilis, einer sehr seltenen, mit Marasmus einhergehenden Form, gedacht, die nach den Erfahrungen von Hans Curschmann nicht nur Haut- und Schleimhautblutungen, sondern auch Gelenkblutungen u. a. m. erzeugen kann.

Wie wir am Beispiel der Purpura fulminans sehen, bestehen hier fließende Übergänge. Dies kann zu der Annahme führen, daß für die Purpuraerkrankungen — oder wenigstens für einen Teil derselben — eine infektiös-toxische Noxe als Ursache für das Zustandekommen einer Gefäßwandschädigung und damit der Blutungen anzuschuldigen ist. Doch bleibt die Frage nach der Natur dieser Noxe vorläufig unbeantwortet. Glanzmann, der auf die Ähnlichkeit dieser Erkrankungen mit der Serumkrankheit hingewiesen hat, legt ihnen daher den Namen Purpura anaphylaktoida bei. Auch hat man an nervöse Störungen der Gefäßfunktion gedacht. Doch ist, wie gesagt, über die Ätiologie dieser Erkrankungen bisher noch Dunkel gebreitet.

Wir sehen also, daß sich aus der Symptomenfülle der haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne sehr wohl zwei gut voneinander abgrenzbare Typen herausschälen lassen, deren Charakter in den Begriffen „essentielle Thrombopenie" und „haemorrhagische Kapillartoxikose" ihren Ausdruck finden. An Stelle des Chaos ist ein nosologisches Schema getreten, das — wenn auch im einzelnen noch Zweifel bestehen, die der Enträtselung harren — einen großen Teil der haemorrhagischen Diathesen in befriedigender Weise aufnimmt; allerdings nicht alle! Denn immer wieder tauchen Beobachtungen auf von Zuständen, die als haemorrhagische Diathese gedeutet werden müssen und nicht in dies Schema zu passen scheinen. Erweist sich nun dieses Schema als so erweiterungsfähig, daß es diese „atypischen" Fälle mit aufnimmt, oder würde damit eine Sprengung der bisherigen Begriffe erfolgen? Es soll hier nun der Versuch unternommen werden, diesen Fällen ihren Platz im nosologischen Schema anzuweisen.

Daß sich bei der Einreihung gewisser Fälle Schwierigkeiten ergeben, trifft auch für die Haemophilie zu. Nach den

bisherigen Anschauungen wurde die Haemophilie als ein Leiden aufgefaßt, als dessen Hauptmerkmale die Erblichkeit nach der Lossenschen Regel und die Geschlechtsgebundenheit angesehen wurde. Immer wieder aber sind bei der Haemophilie Beobachtungen gemacht worden, die diesen Merkmalen nicht die Allgemeingültigkeit verleihen, die wir ihnen beizumessen gewohnt sind. Schloeßmann hat an einem reichhaltigen Material aus 24 Bluterfamilien nachweisen können, daß einmal Vererbung der Haemophilie auch durch männliche Individuen vorkommt, und daß andererseits auch Frauen an Haemophilie erkrankten, wenn auch in rudimentärer Form. Letztere Beobachtung wurde auch an der hiesigen Klinik gemacht. Schultz hat über diesen Fall eingehend berichtet. Etwas Analoges ergibt sich bei der Durchsicht der Fälle von haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne.

Die essentielle Thrombopenie wurde als seltenes Leiden angesehen, und neben dem Blutbild und dem Ausfall der Prüfung der Blutungszeit wurde anfangs ihre Nichterblichkeit als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der Haemophilie herangezogen. Doch auch hier sind Berichte von Fällen der essentiellen Thrombopenie mit hereditären oder familiären Merkmalen vorhanden.

So berichten Hayem, Klinger und Krömecke über Fälle von essentieller Thrombopenie, die hereditäre Merkmale tragen.

Der Fall Krömecke betrifft eine 74jährige Frau, die schon immer starke Menses und auch starke Geburtsblutungen gehabt hatte. Sie kommt mit ausgedehnten Haut- und Schleimhautblutungen zur Beobachtung. Im Blut findet sich eine Verminderung der Plättchen bis auf 28 000, histologisch sind Involutionsformen darunter. Die Blutungszeit ist länger als eine Stunde, vollständige Gerinnung nach 18 Minuten, völlige Irretraktilität des Blutkuchens. Nach Schwinden der Blutungen stiegen die Plättchen wieder zur Norm an, doch blieb die Irretraktilität bestehen. Ihre drei Töchter, sowie ein Enkelsohn und eine Enkeltochter zeigen Blutungsneigung. Sie wurden bis auf eine Tochter untersucht: es zeigten sich normale Plättchenwerte, doch wichen die Plättchen morphologisch zum Teil von der Norm ab. Die Gerinnungszeiten

waren verlängert, desgleichen war die Retraktion des Blutkuchens gestört.

Wir sehen interessante Beziehungen. Wenn man das Vorkommen weiblicher Haemophilier anerkennen will, ließ die bei den Töchtern und dem Enkelsohn vorhandene mäßig verlängerte Gerinnungszeit an eine Haemophilie denken, während die Mutter einerseits das klassische Bild einer essentiellen Thrombopenie zeigt und andererseits auch Beziehungen zur Haemophilie aufweist (verlängerte Gerinnungszeit). Hierbei ist aber zu bemerken, daß sich auch in einigen sporadischen Fällen von essentieller Thrombopenie eine Veränderung des Gerinnungsvorganges im Sinne einer Verlängerung fand. Lassen wir hier die Entscheidung offen, ob es sich tatsächlich um echte Haemophilie handelt, und sehen wir davon ab, diese Fälle als solche zu berücksichtigen, so bleibt doch immerhin die Tatsache des familiären Auftretens einer haemorphagischen Diathese bestehen, die sich in einem Falle zum Bilde des klassischen Morbus Werlhof gesteigert hat.

Austin und Pepper berichten von zwei Familien mit Blutungsneigung. In jeder derselben ist ein weiblicher Bluter untersucht worden: bei der einen fand sich eine mäßig verlängerte Gerinnungszeit, bei der anderen eine absolute Verminderung der Plättchen bis auf 37000 im cmm. Auch hier lassen wir die Frage der Zugehörigkeit zur Haemophilie bei der ersten der beiden Familien offen, möchten sie aber bezweifeln. Bei der zweiten Familie besteht — analog dem Fall Krömeckes — eine hereditäre haemorrhagische Diathese, die in dem untersuchten Fall das Bild der Thrombopenie zeigt.

Ein recht interessantes Material über diesen „erblichen Morbus Werlhof" bringt der finnische Autor von Willebrand. Er beschreibt eine finnische Familie auf den Aland-Inseln; diese weist in vier Generationen 23 Bluter auf (7 männliche, 16 weibliche). 5 sind bereits an Verblutung gestorben. Es wurden aus dieser Familie 17 Mitglieder untersucht, die teils Bluter, teils normal waren. Die Zahl der Plättchen schwankte zwischen 32000 und 45000 ohne deutliche Beziehung zur Blutungsneigung; sie zeigten histologisch meist schwache Färbbarkeit und verschiedene Größe. Die Blutungszeit war nur bei den schweren Blutern wesentlich

verlängert, die Gerinnung verlief normal. Auch hier können wir in einem Fall (in dem die Plättchenzahl 32 000 betrug), wohl von Thrombopenie sprechen, wenngleich dabei die Merkwürdigkeit besteht, daß sie bei einem Knaben beobachtet wurde, der nie Blutungsneigung gezeigt hatte.

Ein sehr reichhaltiges Material hat Glanzmann veröffentlicht. Er berichtet über insgesamt neun Familien mit hereditärer haemorrhagischer Diathese, wobei sich in zwei Familien Beziehungen zur essentiellen Thrombopenie aufweisen ließen. Bei der einen Familie sind in drei Generationen 10 Bluter — männliche und weibliche — vorhanden. Von dreien berichtet Glanzmann, daß sie früher einmal an Morbus Werlhof erkrankt seien, von einem 15 Monate alten Mädchen wird die Krankengeschichte ausführlich wiedergegeben, die das typische Bild eines Morbus Werlhof mit verminderten Plättchenzahlen, verlängerter Blutungsdauer usw. ergibt. Bei den übrigen fanden sich normale Plättchenzahlen und Blutungszeit sowie gestörte oder fehlende Retraktilität. Das qualitative Plättchenbild wird später im Zusammenhang Erwähnung finden. Bei der zweiten Familie werden in zwei Generationen 5 Bluter beschrieben, darunter 2 Fälle von akutem Morbus Werlhof (nach dem Bericht von Glanzmann); doch fehlen hier zur Nachprüfung die betreffenden Plättchenwerte im Anfall.

In den übrigen sieben Fällen ließen sich keine Beziehungen zur Thrombopenie aufdecken. Die Befunde stimmen im großen ganzen ziemlich überein: die Blutungszeiten waren nicht verlängert, die Retraktion des Blutkuchens war gestört. Großen Wert legt Glanzmann auf die morphologischen Blutplättchenbefunde: einerseits sollen sich hier Involutionsformen finden, bei denen Auflösung oder Pyknose der Granula eingetreten ist, andererseits Evolutionsformen mit basophilem Plasma und Fehlen der Granula. „Man hat den Eindruck, daß es besonders hinfällige und im Verfall begriffene Elemente sind." Diese strukturell und tinktoriell erkennbaren Veränderungen hält Glanzmann nun für den Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit der Plättchen, einer „Thrombasthenie", in der er das Wesen dieser vererbbaren Diathesen sieht. Diese „Asthenie" der Plättchen äußert sich nach Glanzmann in dem Fehlen eines hypothetischen Ferments „Retraktocym", das die Retraktion des Blutkuchens

bewirkt. Das Fehlen dieses Retraktocyms würde also die von Glanzmann in allen seinen Fällen gefundene Irretraktilität und damit die ungenügende Blutstillung erklären. Ganz neuerdings hat die Morawitz'sche Klinik gezeigt, daß in solchen als Thrombasthenie aufgefaßten Fällen die Plättchen die normale Agglutinierbarkeit weitgehend eingebüßt haben. Die neben der qualitativen Herabsetzung der Plättchen vorhandene quantitative Reduktion derselben ist nach Glanzmann die schwerste spontane Manifestation dieser haemorrhagischen Diathese im Sinne des Morbus Werlhof, und er stellt für die übrigen Fälle, die keine Verminderung der Plättchen zeigten, die Vermutung auf, daß während des Blutungsanfalles ebenfalls eine Thrombopenie im Blute vorhanden sei. Von einigen Seiten ist jedoch an der von Glanzmann geübten Methode der Prüfung der Retraktion im Reagenzglas Kritik geübt worden. Desgleichen werden die morphologischen Plättchenbefunde angezweifelt. Eine gewisse Zurückhaltung in der Bewertung dieser Befunde ist sicher angezeigt.

Außer diesen von Glanzmann genannten Fällen kennen wir noch eine Reihe anderer Mitteilungen, wo Zeichen einer hereditären haemorrhagischen Diathese bestehen, ohne daß sich Beziehungen zur essentiellen Thrombopenie — soweit wir uns an den Plättchenmangel als ihr wesentlichstes Merkmal halten — aufdecken lassen. Wohl kommt für die Einreihung solcher Fälle in das System der haemorrhagischen Diathesen noch die Berücksichtigung der Blutungszeit in Frage, doch müssen wir uns vor einer Überschätzung dieses Faktors hüten. Die verlängerte Blutungszeit ist ja eben Ausdruck der Diathese; daß sie bei dem Morbus Werlhof durch die Thrombopenie im Blute verursacht ist, beweist für die Zugehörigkeit der Fälle mit verlängerter Blutungszeit zum Morbus Werlhof ja gar nichts, um so mehr, als es auch Fälle von essentieller Thrombopenie gibt, in denen die Blutungszeit nicht wesentlich verlängert ist. Wenn wir also die verlängerte Blutungszeit für den Morbus Werlhof nicht als absolut sicheres diagnostisches Merkmal auffassen dürfen, so können wir doch nicht umhin, klinisch gewisse Beziehungen zur thrombopenischen Gruppe der haemorrhagischen Diathesen festzustellen. Wir wollen darum solche Fälle einreihen unter der Bezeichnung „haemorrhagische Diathesen mit Beziehung

zur Thrombopenie", ohne hiermit über das Wesen der Erkrankung etwas aussagen zu wollen.

Aus der Zahl dieser Fälle greife ich zunächst die von Heß heraus.

1. Milli W., jüdisch.

Anamnestisch: Hautblutungen und Schleimhautblutungen des Darms, der Nase, der Vagina.

Befund: Blutungszeit stark verlängert, desgleichen die Gerinnungszeit, Plättchenzahl 76 000.

Ihr Bruder zeigt ebenfalls starke Blutungsneigung, hier war die Blutungszeit nur leicht verlängert, dafür trat die vollständige Gerinnung erst nach einer halben Stunde ein. Plättchenzahl 350 000.

Bei dem Knaben nimmt Heß eine Haemophilie an.

2. Eduard G.

Anamnestisch: heftiges Nasenbluten, starkes Nachbluten von Schnittwunden.

Befund: Plättchen 62 500, Gerinnungszeit verlängert, desgleichen die Blutungszeit.

Sein Vater und 3 Brüder sind an Verblutung gestorben.

Bei den beiden anderen Fällen liegen die Verhältnisse ähnlich. Es zeigen sich wohl herabgesetzte aber noch normale Plättchenzahlen. Heß bezeichnet darum diese Fälle als „Purpura", worunter er den Morbus Werlhof versteht. Doch können sie nicht dem Bilde der essentiellen Thrombopenie zugerechnet werden, denn wir müssen als oberste Grenze für die Plättchenzahlen 30—40 000 im cmm festsetzen und nicht 60—80 000, wie Heß es tut. Er kommt vielmehr unter der Voraussetzung, daß es sich hier einerseits um thrombopenisch bedingte haemorrhagische Diathesen und andererseits um Haemophilie (Fall 1) handele, an Hand seiner Beobachtungen zu dem Schluß: „There is an hereditary purpura as well as an hereditary hemophilia. The male members of a family may be bleeders of the hemophiliac type and the female of the purpuric type".

Auch in neuerer Zeit liegen Beobachtungen ähnlicher Art vor.

Minot beschreibt zwei Familien mit Zeichen hereditärer haemorrhagischer Diathese. Bei den von ihm untersuchten Mitgliedern waren die Befunde ziemlich übereinstimmend: die Blutungszeit war zeitweise stark verlängert, während

Gerinnungszeit, Plättchenzahl und Retraktilität sich normal verhielten.

Desgleichen berichtet Rosling von einem 20jährigen Mädchen mit ausgesprochener Blutungsneigung. Ihre Großmutter, Mutter sowie deren beide Schwestern zeigten diese ebenfalls, eine Schwester war an Verblutung gestorben. Die Plättchenzahl betrug bei der ersten Untersuchung 300 000, die Blutungszeit war auf 3 Stunden ausgedehnt. Der Stauungs- und Klopfversuch fielen negativ aus.

Hierher gehören auch die folgenden Fälle, die in der Rostocker Medizinischen Universitäts-Klinik zur Beobachtung kamen.

Fall 1. Herr L., 54 Jahre, jüdischer Kaufmann.

Familienanamnese: Ein Onkel mütterlicherseits leidet an schwerem Nasenbluten.

Eigene Anamnese: Seit der Kindheit tritt alle paar Wochen heftiges Nasenbluten auf, „er schwamm förmlich in Blut", so daß nach Aussage der Ärzte bisweilen Lebensgefahr bestand. Vor einem Jahr typischer Menièreanfall mit Ohrensausen nach Alkoholexzeß, seitdem Menièreanfälle.

Befund: Normal, nicht anaemisch aussehender Mann, keine Veränderungen am Herzen und anderen inneren Organen. Milz nicht vergrößert. Blutdruck: 135/90 mm Hg. Nervensystem o. B. Urin o. B. Der innere Nasenbefund war normal, vielfache endonasale Ätzungen ohne jede Wirkung.

Blutbefund: Hgl. 102 % Sahli, Erythrozyten 4 880 000, Leukozyten 5777, Färbeindex 1,05.

Ausstrich: Segmentk. 41 %, Stabk. 5 %, Lympho. 51 %, Eosinophile 1 %, Mononukleäre 2 %, Basophile —.

Thrombozyten: 126 780 im cmm, keine abnormen Formen der Thrombozyten.

Auftreten des ersten Fibrinfadens nach 1½ Minuten, vollständige Gerinnung nach 4 Minuten, Blutungszeit 12 Minuten, Stauungsversuch negativ.

Fall 2. Herr D., 54 Jahre, jüdischer Kaufmann.

Familienanamnese: Vater an Nasenbluten gestorben. Von seinen 10 Geschwistern leiden 2 an profusem rezidivierenden Nasenbluten, eine Schwester von 49 Jahren und ein Bruder von 55 Jahren. 2 Geschwister (eine Schwester und ein Bruder) sind in höherem Alter an Verblutung aus der Nase gestorben.

Eigene Anamnese: Patient leidet seit etwa 25 Jahren an häufigem und starkem Nasenbluten. Außerdem klagt er seit 28 Jahren über Magenbeschwerden, die sich in Druckgefühl, gelegentlich auch Schmerzen äußern, und seit einiger Zeit über Pollakisurie und Schmerzen bei der Miction, als deren Ursache eine Prostatahypertrophie angesehen wurde. In letzter Zeit habe der Urin auch trübe und rötlich ausgesehen. Auch habe er Haemorrhoiden und leide gelegentlich an Obstipation. Im übrigen sei er sehr nervös und reizbar.

Befund: Mittelgroßer Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und Schleimhäute blaß. Auf den Wangen bestehen rechts Kapillarektasien und Petechien. Auf der Unterlippe kleine Haemangiome, die sich durch Glasspateldruck wegdrücken lassen. Leicht blutendes Zahnfleisch, die Zähne teilweise cariös. Haemorrhagien am Gaumen, Pharyngitis.

Die Untersuchung der Nase und des Kehlkopfes (Geheimrat Körner, Ohrenklinik) ergab keinen krankhaften Befund, keine besonderen Venektasien. Am Hals links und in der rechten Achselhöhle geringe Lymphknotenschwellung.

Thorax: symmetrisch und gut gewölbt. Lungengrenzen normal und gut verschieblich. Über den Lungen normaler Klopfschall und reines Vesiculäratmen. Cor: normale Grenzen, laute, reine Töne.

Abdomen: weich, gut eindrückbar. Bei tiefer Atmung steht der untere Leberrand etwa zwei Querfinger unter dem Rippenbogen. In der Milzgegend ist ziemlicher Drückschmerz vorhanden. Die Milzdämpfung ist ziemlich intensiv. Die Milz selbst eben palpabel.

Die rectale Untersuchung ergab eine wenig vergrößerte Prostata, außerdem einige kleine Haemorrhoidalknoten. Die Röntgenuntersuchung der Niere ergab keinen wichtigen Anhaltspunkt für Konkrementbildung. Genitale o. B.

Extremitäten: am linken Bein besteht eine gewisse Gefühlsstumpfheit. Nervensystem: Reflexe schwach positiv.

Urin: leicht getrübt, im Sediment vereinzelt Leukozyten.

Blutbefund: Hgl. 100 % Sahli, Erythrozyten 4 408 000, Leukozyten 8700, Färbeindex 1,1.

Ausstrich: Segmentk. 64 %, Stabk. 2 %, Lympho. 25 %, Eos. 5 %, Mono. 4 %, Mastz. —.

Thrombozyten: 127 000.

Auftreten des ersten Fibrinfadens nach 5 Minuten, vollständige Gerinnung nach 6 Minuten. Blutungszeit 7 Minuten. Stauungsversuch negativ.

Blutdruck: 115 : 65 mm Hg. Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten 3 mm. Temperatur normal.

Es liegt natürlich nahe, hier an das Bild der sogenannten „hereditären haemorrhagischen Teleangiektasie" zu denken, doch spricht der völlig normale Nasenbefund gegen eine solche Annahme.

Fall 3. Frl. S., 19 Jahre, jüdisch.

Familienanamnese: Bezüglich dieser sei auf den beigefügten Stammbaum hingewiesen. Die Mutter blutet stark zur Zeit der Menses und regelmäßig in geringem Maße beim Zähneputzen, ist seit langer Zeit leberleidend, kann ihre kleine Hauswirtschaft jedoch noch selbst versehen; eine ältere Schwester litt als Kind und junges Mädchen stark unter Nasenbluten, ist zur Zeit beschwerdefrei; nähere Angaben sind nicht zu erhalten.

Eigene Anamnese: Mit 11 Jahren Blinddarmoperation, mit 8 Jahren Rippenoperation. Menses begannen mit 10½ Jahren, immer regelmäßig, sehr stark und dauern 8 Tage. Seit 1½ Jahren morgens nach dem Aufstehen Stiche auf der rechten Seite, die sich im Laufe des Tages verlieren. Seit langem diffuse Kopfschmerzen. Vor einer Woche bemerkte die Patientin, ohne sich eines Traumas bewußt zu sein, eine rote weiche Anschwellung am Knöchel des rechten Fußes, die schmerzhaft war. Auf Umschläge ging die Schwellung zurück. Jetzt ist Patientin plötzlich mit Schüttelfrost und hohem Fieber erkrankt. Gliederreißen, Kopfschmerzen, Husten und Stiche in der Brustseite. Patientin bekommt leicht „blaue Flecke", die Zähne bluten beim Putzen.

Befund: mittelgroß, zart gebaut, genügender Ernährungszustand; an allen vier Extremitäten pfennig- bis markstückgroße bläuliche Flecke; Zahnfleisch blutet bei Berührung mit dem Spatel leicht.

Kopf: nicht empfindlich. Tonsillen vergrößert, gerötet. Sonst Rachen o. B.

Thorax: die rechte Seite scheint um ein geringes nachzuschleppen. Über der rechten Lunge in den unteren Partien

kompakte Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch, sonst o. B. Cor: in normalen Grenzen, Töne leise, rein.

Blutdruck: 110/70.

Abdomen: o. B. Kein Milztumor.

Extremitäten und Nervensystem o. B.

Der Urinbefund sowie die Cystoskopie ergaben das Bild einer haemorrhagischen Cystitis.

Fieberhafte Temperaturen.

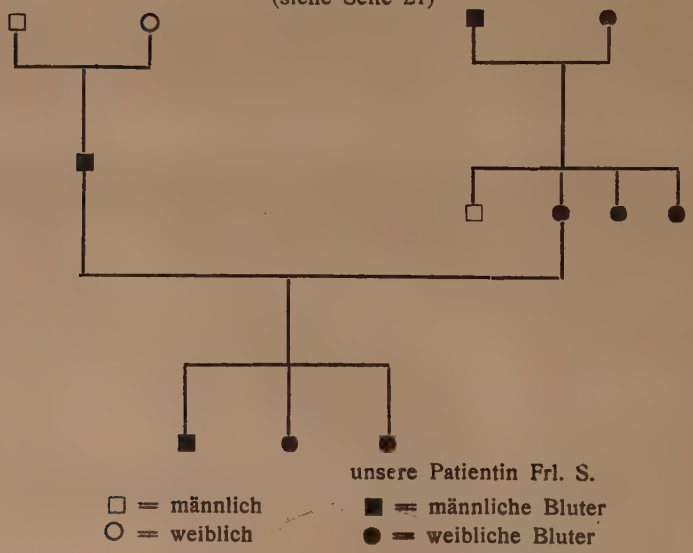
Blutbefund (nach Entfieberung): Hgl. 74 %, Erythrozyten 3 592 000, Leukozyten 9333, Färbeindex 1,03.

Ausstrich: Segmk. 63 %, Stabk. 4 %, Lymphozyten 28 %, Eos. 2 %, Mono. 2 %, Baso. 1 %.

Thrombozyten 311 000.

Gerinnungs- und Blutungszeit erheblich verzögert.

Stammbaum der Familie S.
(siehe Seite 21)



Fall 4. Hierher gehört auch die Erkrankung eines 17jährigen Arbeiters E. Ka., der plötzlich während der Arbeit von heftigem Nasenbluten befallen wurde, so daß Klinikaufnahme notwendig wurde. Trotz mehrfacher Tamponade

der Nase traten die profusen Blutungen immer wieder auf, so daß mehrfache Bluttransfusionen notwendig wurden. Die Untersuchung ergab außer den Zeichen einer hochgradigen Anaemie keinen krankhaften somatischen Befund.

Blutstatus: Hgl. 35 %, Erythrozyten 176 800, Leukozyten 8088, Färbeindex 1,0. Plättchen 24 752.

Ausstrich: Segmentk. 69 %, Stabk. 3 %, Lympho. 24 %, Eos. 1 %, Mono. 3 %. Starke Aniso- und leichte Poikilozytose und Polychromasie.

Blutungszeit 7½ Minuten, Auftreten des ersten Fibrinfadens nach 2½ Minuten, vollständige Gerinnung nach vier Minuten. In der Familie sind ähnliche Blutungsneigungen nicht bekannt.

Fall 5. Fräulein Elisabeth Ro., 21 Jahre.

Familienanamnese o. B.

Eigene Anamnese: Mit 10 Jahren Blutfleckenkrankheit. Als Kind häufig heftiges Nasenbluten. Bei der 1. Periode mit 16 Jahren 3 Wochen sehr stark geblutet. 3 x Abrasio. Vor 14 Tagen Beginn der letzten Menses, die bei Aufnahme in die Klinik noch andauern. Dauernd Zahnfleischblutungen. Patientin entdeckt oft blaue Flecken am Körper, ohne sich eines Traumas bewußt geworden zu sein.

Aufnahme in die Klinik wegen der langdauernden menstruellen Blutung.

Befund: Die Zahnfleischpapillen sind übersät von kleinen Petechien; an den Zahnhälsen geringe Blutreste. An den Extremitäten markstückgroße blaue Flecken, deren Ursache Patientin nicht angeben kann. Im übrigen somatisch o. B.

Blutstatus: Hgl. 45 %, Erythrozyten 3 952 000, Leukozyten 7600, Färbeindex 0,58. Plättchen 31 616.

Ausstrich: Segmentk. 77 %, Stabk. 9 %, Lympho. 12 %, Mono. 1 %. Deutliche Anisozytose.

Auftreten des ersten Fibrinfadens nach 4 Minuten, vollständige Gerinnung nach 15 Minuten, Blutungszeit 25 Minuten.

Was können wir aus diesen Befunden der genannten Autoren und eigenen Beobachtungen schließen? An welcher Stelle des bisherigen Systems können wir diese Krankheitsbilder einreihen oder müssen wir, um ihnen gerecht zu werden, eine neue Gruppe schaffen, die diese Bilder unter sich fassen würde?

Es handelt sich um haemorrhagische Diathesen, die hereditäre Merkmale zeigen und die einmal Beziehungen zur Thrombopenie und zur Haemophilie zeigen, zum anderen solche, die mehr oder weniger deutliche Beziehungen zur Thrombopenie zeigen und schließlich solche, die jegliche Beziehung zu einer der bekannten haemorrhagischen Diathesen vermissen lassen. Daß es sich bei diesen Fällen um eine „Purpura" im eigentlichen Sinne, d. h. um eine Kapillartoxikose handelt, ist gemäß der obigen Ausführungen über dieses Krankheitsbild wohl von vornherein auszuschließen. Auch zeigen — abgesehen von ihrem hereditären Auftreten — die vorliegenden Fälle klinisch keine Zeichen einer solchen, auf toxischer Basis beruhenden Erkrankung. Wenden wir uns darum den anderen haemorrhagischen Diathesen, der Haemophilie und der Thrombopenie, zu. Bezüglich der ersteren stellte Heß an Hand seiner Fälle die oben erwähnte Theorie [1]) auf. Jedoch finden wir in anderen Fällen (wie z. B. dem von Krömecke) keine Bestätigung dieser Annahme. Es ist aber gar nicht nötig, dieser Vermutung die Formulierung zu geben, daß die bisher für die Haemophilie geforderte Geschlechtsgebundenheit auch für die Thrombopenie als an das weibliche Geschlecht gebunden gilt. So äußerte Morawitz unlängst ähnliche Gedankengänge auf Grund eines von ihm beobachteten, nicht hereditären Falles von haemorhagischer Diathese, wo sich neben einer verlängerten Blutungszeit auch eine Verzögerung der Gerinnungszeit fand. Von der Erkenntnis ausgehend, daß die Haemophilie eine endogen bedingte Erkrankung gewisser mesenchymaler Gewebe ist, hält er Beziehungen zu anderen, ebenfalls endogen bedingten mesenchymalen Schädigungen, wie es die Thrombopenie darstellt, durchaus nicht für unwahrscheinlich. Diese Beziehungen in ihren Ursachen und ihrer Wirkungsweise aufzudecken, ist das vorliegende Material nicht geeignet. Sie scheinen aber zu bestehen.

Wenden wir uns nun zu jenen übrigen Fällen, bei denen mehr oder weniger deutliche Beziehungen zur Thrombopenie vorhanden sind! Wir können hier zwei Typen abgrenzen: einmal sind es haemorrhagische Diathesen, bei denen sich die Manifestation der Diathese hin und wieder bis zum Bilde

1) Siehe Seite 18.

der Thrombopenie steigert; hierzu rechne ich die Fälle von Krömecke, von Willebrand, einen von Austin und Pepper, zwei von Glanzmann, sowie Fälle von Klinger und Hayem. Bei der anderen Gruppe von hereditären haemorrhagischen Diathesen haben wir als klinisch faßbares Merkmal nur das Symptom der verlängerten Blutungszeit (Minot, Rosling und vielleicht auch der Fall 1 von uns). Es ist verlockend, den Versuch zu unternehmen, diese beiden Formen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Wir würden es also dann hier zu tun haben mit einer Form der haemorrhagischen Diathese, deren drei Merkmale die Heredität, die Thrombopenie und die verlängerte Blutungszeit sind, und die sich von der Haemophilie, der anderen, weit länger bekannten und wohl auch häufigeren hereditären haemorrhagischen Diathese als wesensverschieden abgrenzen läßt. Diese drei Faktoren würden nur lose miteinander verbunden sein und könnten unabhängig voneinander variieren, ja sie würden sogar zeitweilig oder dauernd fehlen. Damit wäre auch die Einreihung des zweiten und dritten an der hiesigen Klinik beobachteten Falles vollzogen. Man könnte hier an eine temporäre Form jener „hereditären Blutstillungsanomalie" denken, wofür vielleicht der bei der Thrombopenie bisweilen konstatierte Milztumor sprechen würde. Wir haben uns bisher in Bezug auf diese Fälle mit der Diagnose „Pseudohaemophilie" begnügt, indem wir sie als atypische Erscheinungsform einer haemorrhagischen Diathese ansahen und sie in das bekannte Schema einzureihen versuchten. Ich glaube, daß man diesen Versuch gar nicht unternehmen braucht, sondern daß diese „Pseudohaemophilie" eben eine selbständige, den anderen Formen haemorrhagischer Diathesen gleichberechtigte Form darstellt, deren Charakter sich etwa — ohne damit bezüglich der Pathogenese etwas aussagen zu wollen — in dem Namen „hereditäre Blutstillungsanomalie" ausdrücken ließe; im Gegensatz zur Haemophilie als einer „hereditären Blutgerinnungsanomalie". Was nun das Wesen dieses Krankheitsbildes anbetrifft, so wurde bereits oben erwähnt, wie Glanzmann sich das Zustandekommen der von ihm beschriebenen Fälle denkt, die ja Paradigmata des von uns aufgestellten Begriffes der „hereditären Blutstillungsanomalie" sind. Diese Theorie hat etwas Bestechendes, denn mit ihrer Hilfe ließe sich die Vielheit der

Erscheinungen zwanglos auf einen gemeinsamen einheitlichen Nenner bringen. Es könnte — wie Glanzmann es tut — die essentielle Thrombopenie mit in dies System einbezogen werden oder nicht, ohne daß damit die Einheitlichkeit gestört werden und ohne daß damit das bisher bestehende System in sich zusammenstürzen würde. Doch bewegen wir uns hier noch zu sehr auf spekulativem Boden. Es wurde ja schon bei der Diskussion der Glanzmann'schen Fälle darauf hingewiesen, daß immer wieder an den morphologischen Plättchenbefunden dieser hypothetischen Thrombasthenie Zweifel geäußert worden sind. Zum mindesten wird es äußerst schwierig sein, an Hand der histologischen Befunde einen genauen Anhaltspunkt für das Wesen dieser Erkrankung zu gewinnen, und so müssen wir die endgültige Klärung dieser Frage der Zukunft überlassen. Vielleicht wird die oben erwähnte Agglutinationsschwäche dieser Thrombozyten diejenige pathologische Funktionsstörung darstellen, die die Thrombasthenie als ein greifbares, nicht mehr hypothetisches Syndrom kennzeichnet.

Die Schwierigkeit der Einordnung der von uns geschilderten Fälle Nr. 1, 2 und 4 in das System liegt zum anderen auch an der Tatsache der monosymptomatischen Bluterei, d. h. in der Beschränkung der Blutung auf eine Stelle. Auch in der Literatur kehrt häufig der Bericht wieder, daß sich die Diathese nur als Epistaxis oder nur als starke Menorrhagie äußert. Es liegt bei solchen Fällen natürlich nahe, diese Erscheinung als eine örtliche Erkrankung aufzufassen oder — was die Fälle mit Epistaxis betrifft — sie in das Gebiet der hereditären haemorrhagischen Teleangiektasie einzureihen. Doch ließ sich in unseren Fällen, wie oben schon erwähnt wurde, an der Nasenschleimhaut nichts Abnormes finden, und andererseits spricht das gleichzeitige Auftreten von Menorrhagien in solchen Familien (wie z. B. bei Glanzmann) gegen diese Annahme. Wir möchten darum in solchen monosymptomatischen Fällen mit Hans Curschmann doch von einer eigentlichen haemorrhagischen Diathese sprechen, umsomehr, als auch bei der Haemophilie und Thrombopenie die Tatsache der monosymptomatischen Bluterei gelegentlich in die Erscheinung tritt.

Anhangsweise sei schließlich noch auf eine interessante Tatsache hingewiesen, die auch andererseits schon ihre Be-

rücksichtigung gefunden hat. In einem auffallend großen Prozentsatz der beschriebenen Fälle handelt es sich um Angehörige der jüdischen Rasse. Auch Kehrer beschreibt in einer Arbeit aus eigenen Beobachtungen und denen anderer Autoren mehrere solcher jüdischen Familien mit gehäufter Blutungsneigung. So liegt die Vermutung nahe, daß es sich vielleicht um eine rassengebundene Diathese (nach Art der amaurotischen Idiotie oder des Torsionspasmus) handelt. Gegen diese Hypothesen sprachen aber bereits die Befunde von v. Willebrand u. a., die über analog-familiäre Fälle nichtjüdischer Herkunft berichten.

Zusammenfassend sei gesagt, daß an Hand des vorliegenden Materials der Versuch unternommen wurde, diese als „atypische haemorrhagische Diathese" oder als „Pseudohaemophilie" bezeichneten Blutungsbereitschaften in ein einheitliches System einzuordnen. Wir sahen hierin insofern nicht eine absolute Schwierigkeit, als bei allen diesen Fällen ja das Merkmal der Heredität eine gewisse Einheitlichkeit auszudrücken scheint. Schwieriger liegen nun die Dinge bei jenen sporadischen Fällen von haemorrhagischer Diathese, die bezüglich der haematologischen Formen der übrigen zur Diagnose der Diathese unternommenen Proben einen völlig negativen Befund aufweisen. Um dies deutlicher zu machen, seien zwei in der hiesigen Klinik beobachtete Fälle wiedergegeben:

Fall 1. Herr G., 25 Jahre, Landwirtssohn.

Familienanamnese: keine hereditären Merkmale bezüglich der Blutungsneigung.

Eigene Anamnese: Die „Diathese" zeigte sich zum ersten Male vor 3 Jahren, wo spontan so schweres Nasenbluten auftrat, daß der Patient fast ausgeblutet war und 12 Wochen zur Erholung brauchte. Vor 8 Tagen bekam er ohne jegliche äußere Veranlassung wiederum starkes Nasenbluten, das sich in den folgenden Tagen wiederholte. Er wird aus der Ohrenklinik, wo er tamponiert wurde, hierher eingeliefert.

Befund: Mittelgroßer Mann in gutem Ernährungszustand, Haut und Schleimhaut blaß, keine tastbaren Drüsen, keine Exantheme.

Kopf: nicht druck- und klopfempfindlich.

Nase: diffuse Blutung aus der Schleimhaut der mittleren

Muschel, sonst o. B. Mund und Rachen: Zunge leicht belegt, sonst o. B.

Lunge und Cor o. B. Blutdruck: 120/50 mm Hg. Puls 90.

Abdomen: keine Druckempfindlichkeit, Leber normal. Milz perkutorisch vergrößert, eben palpabel.

Extremitäten: o. B.

Nervensystem: o. B.

Urin: o. B.

Blutbefund: Hgl. 70 %, Erythrozyten 2 632 000, Leukozyten 15 000, Färbeindex 1,34.

Ausstrich: Segmentk. 60 %, Stabk. 25 %, Lymphozyten 13 %, Eos. —. Mono. 5 %.

Thrombozyten 200 000.

Gerinnungszeit: 5½ Minuten.

Bei der Einlieferung bestand geringes Fieber, das nach wenigen Tagen zur Norm absank. Desgleichen schwand die Leukozytose, die Linksverschiebung und die sekundäre Anaemie im Blut.

Es widerstrebt uns, diesen Fall, trotz des bestehenden Fiebers, wegen des unilokulären Auftretens der Blutung als Purpura oder als sekundäre symptomatische haemorrhagische Diathese aufzufassen, obgleich das Blutbild, das dem bei Sepsis ähnelt, für letzteres zu sprechen scheint. Auch läßt der negative Nasenbefund nicht an eine örtliche Erkrankung denken.

Fall 2. Fräulein D., 17 Jahre, Hausmädchen.

Familienanamnese: Keine hereditäre haemorrhagische Diathese.

Eigene Anamnese: Als Kind englische Krankheit. Menses begannen mit 13 Jahren, sind unregelmäßig, von achttägiger Dauer mit starkem Blutverlust. Sie wird seit 5 Monaten wegen dieser Blutungen behandelt, auch nach Abrasio ohne Erfolg. Haut- und Schleimhautblutungen fehlen, ebenso bekommt Patientin keine blauen Flecken, wenn sie sich stößt. Vor acht Tagen plötzliches Erbrechen, das Erbrochene sah grünlich aus. Es besteht Appetitlosigkeit und allgemeine Mattigkeit, Stuhlgang normal.

Befund: Kleine Patientin in reduziertem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr wenig durchblutet. Keine Oedeme, keine Exantheme.

Kopf: nicht druck- und klopfempfindlich. Tonsillen leicht vergrößert.

Lunge: o. B. Cor: in normalen Grenzen, Aktion regelmäßig. Systologisches Geräusch über der Mitralis.

Abdomen: weich, keine Druckschmerzhaftigkeit. Milz sehr deutlich palpabel. Leber ebenfalls tastbar.

Extremitäten: o. B.

Nervensystem: o. B.

Urin: Albumen Spur. Sediment: viel Epithelien, vereinzelt Leukozyten, ganz vereinzelt Erythrozyten, Bakterien.

Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten: 24 mm.

Blutbefund: Hgl. 23 % Sahli, Erythrozyten 2 288 000, Leukozyten 6840, Färbeindex 0,52.

Ausstrich: Segmentk. 47 %, Stabk. 7 %, Lympho. 27 %, Eos. 6 %, Mono. 10 %, Baso. 3 %. Thrombozyten 251 000.

Auftreten des ersten Fibrinfadens nach 3 Minuten, vollständige Gerinnung nach 5 Minuten, Blutungszeit 4 Minuten.

Hämoglobinresistenz: 51.

Blutkalk: 9,2 mg%.

Die fractionierte Ausheberung ergab ein H Cl-Defizit.

8 Tage später: Erythrozyten 1 792 000. Thrombozyten 194 000.

Unter Lebertherapie stieg die Erythrozytenzahl wieder an. Durch Milzbestrahlung gelang es, die nächsten Menses wieder normal zu gestalten.

Hier ergeben sich große Schwierigkeiten bei der Frage nach der Einordnung dieser Fälle. Die abnorm niedrigen Kalziumwerte im Blut, die bei dem letzten Fall beobachtet wurden, legen die Vermutung nahe, daß hier die Wurzel des Übels liegt. Denn nach unseren Kenntnissen über den Vorgang der Blutgerinnung ist das Vorhandensein von Kalzium im Blut zum Zustandekommen des Koagulums ein unerläßlicher Bestandteil. Von Heß ist einmal ein Fall von Blutungsbereitschaft beschrieben worden, der sich durch Kalziummangel im Blut auszeichnet, eine Erscheinung, von der bisher in der Literatur nichts bekannt ist. Als Analogon sei erwähnt, daß auch eine ebenso seltene, durch Fibrinogenmangel im Blut bedingte schwere sporadische Blutungsbereitschaft beschrieben wurde, die später (nach Frank und Morawitz) als Fibrinopenie bezeichnet wurde (Raabe-Salomon, Opitz-Frey). Die Ursache dieser Fibrinopenie ist unbekannt, aber

die Beobachtung zwingt doch zu der Überlegung: Sollen wir solchen Fällen, wie auch der oben erwähnten „Haemophilia calcipriva“ in Zukunft nicht eine besondere nosologische Stellung einräumen und sie als selbständige, wenn auch höchst seltene, Krankheitsbilder betrachten? — Andererseits könnten wir die letzten beiden von uns beschriebenen Fälle auch den haemorrhagischen Diathesen beiordnen, indem wir sie jenen rudimentären Formen von „hereditärer Blutstillungsanomalie“, wie sie oben Erwähnung fanden, gegenüberstellen. Der in beiden Fällen gefundene Milztumor, sowie die nach Milzbestrahlung beobachtete Besserung bei dem letzten Fall, könnten für diese Annahme einen gewissen Anhaltspunkt geben. Es bleibt der Zukunft überlassen, in solchen Fällen durch wiederholte Untersuchungen nach thrombopenischen aber nach thrombasthenischen Merkmalen zu forschen.

Zusammenfassung.

Es werden die heute geltenden Anschauungen über die haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne, die essentielle Thrombopenie und die Purpuraerkrankungen wiedergegeben. Sodann werden die in der Literatur erwähnten Fälle von atypischen haemorrhagischen Diathesen besprochen und fünf weitere Fälle von atypischer haemorrhagischer Diathese mitgeteilt. Dies sind: drei Fälle mit hereditären Merkmalen und ohne Beziehung zu einer der bekannten haemorrhagischen Diathesen, weiterhin zwei sporadische Fälle von monosymptomatischer Blutungsbereitschaft, ebenfalls ohne Beziehung zu bekannten Formen. Es wird die Möglichkeit der Einordnung dieser Fälle in das bekannte System oder ihres Zusammenschlusses zu einer selbständigen, den anderen Gruppen gleichberechtigt gegenüberstehenden Gruppe erörtert.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Curschmann für die Überlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dr. Müller für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Austin und Pepper: Arch. of int. med. Vol. 11, p. 305. 1913.
2. Curschmann, Hans: Klin. Wochenschr. 1930 Nr. 15.
3. Curschmann, Hans: Med. Klinik 1925.
4. Frank: Neue Deutsche Klinik, B. 4, Liefrg. 18, 1929.
5. Glanzmann: Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 88, 1919.
6. Hayem: Leçons sur les maladies du sang. Masson u. Cie. 1900.
7. Henoch: Vorlesungen über Kinderheilkunde.
8. Henoch: Berl. Klin. Wochenschr. 1887, S. 8.
9. Heß: Arch. of int. med. Bd. 17, p. 203, 1916.
10. Kaznelson: Zeitschrf. f. Klin. Med. Bd. 87 u. 88, 1919.
11. Kehrer: Arch. f. Gynäk. 1876, Bd. 10.
12. Klinger: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 85, Heft 5 und 6.
13. Krömecke: Dtsch. Med. Wochenschr. 1912, 33.
14. Minot: Amer. Journ. med. sc. Vol. 175, p. 301. 1928.
15. Morawitz: Therapie d. Gegenwart, 1930, Heft 1.
16. Opitz und Frey: Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 94.
17. Raabe und Salomon: Arch. f. Klin. Med. Bd. 132.
18. Rosling: Acta medica Skandinavica, 1929, Heft 2.
19. Scheby-Buch: Dtsch. Arch f. Klin. Med. Bd. 14. 1874.
20. Schloeßmann: Arch. f. klin. Chir. 133, 1924.
21. Schoenlein: Spez. Pathol. u. Ther. herausgegeben von einigen seiner Zuhörer, 1841, 2. Teil.
22. v. Willebrand: Finska Lakaresälskapets Handlingar. 1926. S. 87.

Vergl. auch:

Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes 1925.

Litten in: Spezielle Pathol. u. Ther. von Nothnagel. Bd. 8, Teil 3.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1908.

Morawitz: Handbuch d. Inn. Med. von v. Bergmann und Staehelin. 1926.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 27. Mai 1905 in Magdeburg als Tochter des Spezialarztes Sanitätsrat Dr. Kirsch und seiner Ehefrau Clara geb. Vorster.

Ich besuchte die Luisenschule zu Magdeburg, die ich Ostern 1924 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Von Ostern 1924 bis Ostern 1925 besuchte ich die Wirtschaftliche Frauenschule in Obernkirchen bei Bückeburg und begann im Herbst 1925 mein medizinisches Studium in Jena. Das Physikum bestand ich am 3. März 1928 in Freiburg mit dem Prädikat „sehr gut". Die klinischen Semester verbrachte ich in Lausanne, Berlin und Rostock, wo ich am 11. Dezember 1930 das Staatsexamen mit dem Prädikat „gut" bestand.

Am 25. Januar 1931 verheiratete ich mich mit dem Medizinalpraktikanten Herrn Otto Lüders aus Schwerin und bin seit dem 15. Februar als Medizinalpraktikantin an der Medizinischen Klinik (Direktor Professor Dr. Otten) des Krankenhauses Altstadt in Magdeburg tätig.